

Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen an Muskulatur und Herz einiger Säugetiere

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster / Westf.

vorgelegt von

Erich **Zerneck**e
aus Bochum

Buch- und Kunstdruckerei



Wilh. Postberg, Bottrop a. W.

1 9 3 4

Dekan: Prof. Dr. P. Esch
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund



Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Westf. Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

In einer Arbeit aus dem hiesigen Institut untersuchte H a a r m a n n¹⁾ die Fähigkeit der verschiedensten Organe, die zugesetzten Kohlenhydrate Glukose, Glykogen, Fruktose, Hexosediphosphorsäure in Milchsäure überzuführen. Er prüfte in erster Linie das Verhalten der verschiedensten Organe vom Hund, ferner die Skelettmuskulatur vom Kaninchen und vom Frosch. Die einzelnen Organe vom Hund lassen sich nach seinen Untersuchungen in zwei Gruppen teilen, je nachdem sie vorwiegend Glukose oder Glykogen zur Milchsäurebildung heranziehen. Lediglich der quergestreifte Skelettmuskel vermag in großem Umfang Glykogen in Milchsäure überzuführen, nicht aber Glukose. Alle übrigen Organe verhalten sich genau umgekehrt. Bei ihnen ist die Glukose ein starker Milchsäurebildner, nicht aber das Glykogen. Die Hexosediphosphorsäure wird im allgemeinen im gleichen Umfang in Milchsäure übergeführt wie das Glykogen. Das Milchsäurebildungsvermögen der Leber ist nur sehr gering; am stärksten wirksam ist hier Hexosediphosphat. Die Streuungen der Milchsäurewerte in den Einzelversuchen sind z. T. sehr groß; das gilt besonders für Hundemuskulatur, während sich Kaninchenmuskulatur erheblich gleichmäßiger verhält. Besonders hervorzuheben ist, daß bei der Hundemuskulatur das Glykogen die Milchsäurebildung nur in etwa 50 % aller Fälle steigert, während auf Zusatz von Hexosediphosphat eine starke Vermehrung der Milchsäure beobachtet wird. Bei der Hundemuskulatur ist die Hexosediphosphorsäure ein stärkerer Milchsäurebildner, bei der Kaninchenmuskulatur dagegen das Glykogen. Die Herzmuskulatur vom Hund spaltet im Gegensatz zur Skelettmuskulatur die Glukose sehr leicht zu Milchsäure, nicht aber das Glykogen.

In einer neueren Arbeit mit Stratmann²⁾ wurde der Nachweis geführt, daß die Milchsäurebildung aus zugesetzter Glukose stark von der Glukosekonzentration abhängig ist. Das Maximum der Milchsäurebildung durch Glukose bei der Skelettmuskulatur des Kaninchens liegt bei der physiologischen Blutzuckerkonzentration, bei 0,1 %. Höhere Konzentrationen sind weit schwächer wirksam oder setzen sogar die Milchsäurebildung herab. Die Skelettmuskulatur von Hund und Katze verhält sich etwas abweichend, indem bei

1) W. Haarmann: Biochem. Zeitschr. 255, 103, 1932.

2) W. Haarmann u. F. Stratmann: Biochem. Zeitschr. 256, 361, 1932.

einer Reihe von Versuchen das Maximum erst bei höheren Zuckerkonzentrationen erreicht wird. Beim Herzmuskel, Niere und Gehirn tritt eine optimale Milchsäurebildung erst bei höheren Konzentrationen ein.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Versuche Haarmann's ergänzt und auf Skelett- und Herzmuskulatur von einer Reihe von Säugetieren ausgedehnt werden. Als Versuchstiere dienten Rind, Schwein, Schaf und Pferd. Die Versuche wurden unter anaeroben Bedingungen nach der im hiesigen Institut üblichen Anordnung durchgeführt. Die Konzentration der zugesetzten Zucker betrug für Glukose 0,1—0,5 %, für Fruktose und Glykogen 0,2 % und für das hexosediphosphorsaure Natrium (Candiolin-Natrium) entsprechend dem geringeren Hexosegehalt 0,4 %. Hexosediphosphorsaures Natrium ist chemisch Fruktosediphosphorsäure und mit der Harden-Young'schen Säure identisch. Die Milchsäurewerte sind in mg auf 100 g Gewebe angegeben. Die Versuchsergebnisse sind aus den folgenden Tabellen ersichtlich.

In den Tabellen sind die gefundenen Milchsäurewerte in mg % angegeben. Es wurde ferner die Differenz der Milchsäurewerte nach Zusatz der Zucker und dem Nullversuch ohne jeden Zuckerzusatz gebildet. Aus den Versuchen geht hervor, daß die Muskulatur von verschiedenen Tieren hinsichtlich der Milchsäurebildungsfähigkeit wesentliche Unterschiede zeigt.

Tabelle 1a.

Skelettmuskel (Rind).

mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6	7
direkt	630	315	474	285	296	264	366
null	681	498	675	573	472	618	570
Glukose 0,1 %	654	471	604	615	635	594	630
" 0,2 %	678	477	627	618	701	603	540
" 0,3 %	633	477	561	471	656	651	570
" 0,4 %	660	531	—	456	508	639	600
" 0,5 %	693	439	606	450	480	486	465
Glykogen	1038	651	960	603	495	804	603
Fruktose	903	525	1170	735	592	717	750
Hexosediphosphorsäure	870	693	1269	876	620	1215	1257

Tabelle 1b.

Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6	7
Glukose 0,1 %	-27	-27	-71	42	163	-24	60
" 0,2 %	-3	-21	-48	45	229	-15	-30
" 0,3 %	-48	-21	-114	-102	184	33	$\pm$ 0
" 0,4 %	-21	33	—	-117	36	21	30
" 0,5 %	12	-59	-69	-123	8	-132	-105
Glykogen	357	153	285	30	23	186	33
Fruktose	222	27	495	162	120	99	180
Hexosediphosphorsäure	189	195	594	303	148	597	687

1 = Kuh

2,3,4 = Rind

5,6,7 = Kalb

In der Tabelle 1 sind die Skelettmuskelversuche vom Rind zusammengestellt.

Die Hexosediphosphorsäure ist hier in 5 von 6 Fällen dem Glykogen und der Fruktose weit überlegen. Das Glykogen ist nur in der Hälfte aller Fälle ein guter Milchsäurebildner. Die Fruktose verhält sich ähnlich. Sie ist in vier von sechs Fällen sogar dem Glykogen überlegen.

Die Rolle der Glukose auf das Milchsäurebildungsvermögen des Skelettmuskels vom Rind ist recht eigenartig: sie setzt in fast

Tabelle 2a.

Skelettmuskel (Schwein).
mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6
direkt	333	852	384	330	330	324
null	348	945	390	387	458	384
Glukose 0,1 %	348	966	408	480	468	393
" 0,2 %	357	978	510	486	546	414
" 0,3 %	363	885	525	480	590	447
" 0,4 %	423	873	492	471	575	465
" 0,5 %	417	861	435	522	525	390
Glykogen	663	1466	750	1014	584	507
Fruktose	390	966	423	585	482	426
Hexosediphosphorsäure	939	1422	1089	999	830	603

Tabelle 2b.

Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6
Glukose 0,1 %	± 0	21	18	93	10	9
" 0,2 %	9	33	120	99	88	30
" 0,3 %	15	—60	135	93	132	63
" 0,4 %	75	—72	102	84	117	81
" 0,5 %	69	—84	45	135	67	006
Glykogen	315	521	360	627	126	123
Fruktose	42	21	33	198	24	42
Hexosediphosphorsäure	591	477	699	612	372	219

1,2,3,4 = normales Tier

5,6 = kastriertes Tier

allen von uns angewandten Konzentrationen das Milchsäurebildungsvermögen z. T. sehr erheblich herab. Nur in Versuch 5 und in anderen Versuchen bei bestimmten Zuckerkonzentrationen ist die Milchsäurebildung zumeist nur sehr unwesentlich angeregt. Diese Hemmungswirkung der Glukose fand auch Haarmann in manchen Fällen von Kaninchenmuskulatur und regelmäßig an der Muskulatur von Winterfröschen, ferner annähernd bei der Hälfte aller Versuche an der Muskulatur vom Zwerchfell, Zunge und Oesophagus vom Hund. In welchem Umfang die Rindermuskulatur trotz Fehlens der Milchsäurebildung durch die Glukose abgebaut wird, ist aus den Versuchen nicht zu ersehen. Um diese Frage zu klären, müßte die Glukoseabnahme bestimmt werden.

Beim Skelettmuskel vom Rind hat es sich gezeigt, daß die Streuungen in den Milchsäurewerten sehr erheblich sind. Die Muskulatur vom Schwein verhält sich wesentlich gleichmäßiger. Im Gegensatz zum Skelettmuskel vom Rind regt die Glukose in allen Fällen mit Ausnahme der höheren Glukosekonzentrationen im Versuch 2 die Milchsäurebildung an. Das Maximum der Mehrbildung an Milchsäure liegt bei den einzelnen Tieren bei verschiedenen hohen Glukosekonzentrationen, und zwar von 6 Versuchen einmal beim Glukosegehalt von 0,2 %, zweimal bei 0,3 %, zweimal bei 0,4 % und einmal bei 0,5 %. Die Steigerungen sind nicht sehr erheblich und gehen nicht über 135 mg % hinaus, sind also niedriger als beim Skelettmuskel vom Kaninchen unter den gleichen Bedingungen.

Wie beim Skelettmuskel vom Rind ist auch beim Schwein die Hexosediphosphorsäure ein stärkerer Milchsäurebildner als Glykogen. Die absoluten Werte für die nachgebildeten Milchsäuren liegen hier wesentlich höher als die beim Skelettmuskel vom Rind. Dagegen

ist die Fruktose beim Schweinemuskel als Milchsäurebildner weit schwächer wirksam als beim Rindermuskel. Nur in einem von sechs Versuchen ist die Milchsäurebildung erheblich angeregt, in den übrigen Fällen aber nur andeutungsweise. Eine Ueberlegenheit der Fruktose dem Glykogen gegenüber wie in $\frac{2}{3}$ aller Fälle beim Rind, findet sich beim Schwein nicht.

Tabelle 3a.
Skelettmuskel (Schaf).
mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6
direkt null	156 339	201 258	306 603	369 528	180 483	214 492
Glukose 0,1 %	333	255	567	465	570	460
" 0,2 %	276	258	501	462	426	406
" 0,3 %	240	267	468	456	429	480
" 0,4 %	210	297	501	438	461	450
" 0,5 %	231	261	501	426	345	—
Glykogen	—	573	666	642	1005	522
Fruktose	—	276	582	519	516	494
Hexosediphosphorsäure	—	600	888	807	921	768

Tabelle 3b.
Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6
Glukose 0,1 %	— 6	— 3	— 36	— 63	87	—32
" 0,2 %	— 63	± 0	—102	— 66	— 57	—86
" 0,3 %	— 99	9	—135	— 72	— 54	—12
" 0,4 %	—129	39	—102	— 90	— 22	—42
" 0,5 %	—108	3	—102	—102	—138	—
Glykogen	—	315	63	114	522	30
Fruktose	—	18	— 21	— 9	33	2
Hexosediphosphorsäure	—	342	285	279	438	276

1,2,3,4 = normales Tier

5,6 = kastriertes Tier

Die Schafmuskelversuche entsprechen mit kleinen Einschränkungen den Rindermuskelversuchen. Glukose hemmt auch hier das Milchsäurebildungsvermögen des Skelettmuskels. Auch die hin und

wieder auftretenden geringen Steigerungen der Milchsäurebildung treten gegenüber den starken Hemmungen ganz in den Hintergrund.

Die Glykogen- und die Hexosediphosphatversuche verlaufen in derselben Richtung wie beim Rindermuskel. Ein unterschiedliches Verhalten zeigt lediglich der Zusatz von Fruktose. Fruktose ist beim Schafmuskel vollkommen wirkungslos und verhält sich hier also wie bei Schweinemuskulatur.

Tabelle 4a.

Skelettmuskel (Pferd).

mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6
direkt	336	306	381	273	516	285
null	945	687	990	450	612	801
Glukose 0,1 %	960	660	975	504	600	801
„ 0,2 %	975	657	1005	552	594	780
„ 0,3 %	885	576	1104	543	552	783
„ 0,4 %	801	573	1023	531	549	750
„ 0,5 %	762	564	963	501	588	726
Glykogen	936	561	873	420	588	624
Fruktose	1051	684	1158	510	660	783
Hexosediphosphorsäure	1116	1014	1575	762	864	972

Tabelle 4b.

Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6
Glukose 0,1 %	15	— 27	— 15	54	— 12	± 0
„ 0,2 %	30	— 30	15	102	— 18	— 21
„ 0,3 %	— 60	— 111	114	93	— 60	— 18
„ 0,4 %	— 144	— 114	33	81	— 63	— 51
„ 0,5 %	— 183	— 123	— 27	51	— 24	— 75
Glykogen	— 9	— 126	— 117	— 30	— 24	— 177
Fruktose	106	— 3	168	60	48	— 18
Hexosediphosphorsäure	171	327	585	312	252	171

1 = normales Tier

2,3 = Fohlen

4,5,6 = kastriertes Tier

Pferdemuskulatur zeigt auf Zusatz von Zucker ein vollkommen anderes Wirkungsbild wie die bisher besprochenen Muskulaturen. Besonders auffällig ist, daß das Glykogen die Milchsäurebildung nicht nur nicht anregt, sondern sogar z. T. erheblich hemmt. Auch beim Zusatz von Glukose stehen die Hemmungen der Milchsäurebildung ganz im Vordergrund. Lediglich in Versuch 4 und in Versuch 3 bei 0,3 % Glukose ist die Bildung von Milchsäure angeregt. Ein starker Milchsäurebildner im Skelettmuskel vom Pferd ist nur die Hexosediphosphorsäure. Der Fruktoseeinfluß ist unsicher, nur in $\frac{1}{2}$ aller Fälle finden wir erhöhte Milchsäurewerte.

* * *

In den folgenden Versuchen soll der Einfluß der Zucker auf das Milchsäurebildungsvermögen des Herzmuskels untersucht werden.

Tabelle 5a.

Herzmuskel (Rind).
mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6	7
direkt	360	387	627	285	270	315	291
null	660	555	750	366	276	477	513
Glukose 0,1 %	834	567	762	489	336	495	543
„ 0,2 %	885	597	768	504	420	605	555
„ 0,3 %	852	588	783	603	450	606	633
„ 0,4 %	828	570	816	615	450	585	603
„ 0,5 %	804	453	840	537	459	552	567
Glykogen	753	556	804	480	303	501	527
Fruktose	810	615	960	540	471	621	612
Hexosediphosphorsäure	990	636	1032	675	471	747	750

Tabelle 5b.

Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6	7
Glukose 0,1 %	174	12	12	123	60	18	30
„ 0,2 %	225	42	18	138	144	128	42
„ 0,3 %	192	33	33	237	174	129	120
„ 0,4 %	168	15	66	249	174	108	90
„ 0,5 %	144	-102	90	171	183	75	54
Glykogen	93	1	54	114	27	24	14
Fruktose	150	60	210	174	195	144	99
Hexosediphosphorsäure	330	81	282	309	195	270	237

1 = Kuh

2,3,4 = Rind

5,6,7 = Kalb

Bekanntlich baut der Herzmuskel vom Hund Glukose zu Milchsäure ab und in zweiter Linie Fruktose und Hexosediphosphat, während das Glykogen nur langsam in Milchsäure überführt wird. Fruktose und Hexosediphosphat sind annähernd gleich starke Milchsäurebildner.

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, sind alle untersuchten Zucker Milchsäurebildner, wenn auch in ganz verschiedenem Umfang. Das Glykogen ist wie auch beim Hundeherz nahezu wirkungslos. Fruktose und Hexosediphosphat werden verhältnismäßig leicht zu Milchsäure gespalten. Hexosediphosphat leichter als Fruktose.

Tabelle 6a.
Herzmuskel (Schwein)
mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6
direkt	243	390	286	297	233	240
null	270	516	369	330	471	255
Glukose 0,1 %	330	528	405	357	508	261
„ 0,2 %	387	537	393	363	432	285
„ 0,3 %	444	540	408	444	432	273
„ 0,4 %	432	540	417	381	426	282
„ 0,5 %	423	561	429	372	297	303
Glykogen	510	541	462	393	543	315
Fruktose	429	474	369	366	473	240
Hexosediphosphorsäure	561	555	429	378	522	309

Tabelle 6b.
Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6
Glukose 0,1 %	60	12	36	27	37	6
„ 0,2 %	117	21	24	33	— 39	30
„ 0,3 %	174	24	39	114	— 39	18
„ 0,4 %	162	24	48	51	— 45	27
„ 0,5 %	153	45	60	42	— 174	48
Glykogen	240	25	93	63	72	60
Fruktose	159	— 42	± 0	36	2	— 15
Hexosediphosphorsäure	291	39	60	48	51	54

1,2,3,4 = normales Tier
5,6 = kastriertes Tier

Die Milchsäurenachbildung nach Fruktosezusatz ist erheblich geringer als beim Hundeherzen. In der Hälfte aller Versuche ist die Milchsäurenachbildung nur sehr gering. In den übrigen Versuchen ist die Nachbildung stärker, aber doch geringer als auf Zusatz von Hexosediphosphorsäure. Die Hexosediphosphorsäure ist allen übrigen Milchsäurebildnern an Wirkungsstärke überlegen.

Tabelle 7a.

Herzmuskel (Schaf)

mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6
direkt	426	333	354	405	408	414
null	456	381	360	456	411	603
Glukose 0,1 %	522	420	372	534	414	600
„ 0,2 %	609	459	408	462	417	606
„ 0,3 %	513	417	459	471	513	642
„ 0,4 %	510	408	453	513	468	696
„ 0,5 %	507	384	360	456	453	603
Glykogen	450	444	375	426	429	465
Fruktose	468	435	381	411	465	666
Hexosediphosphorsäure	504	504	471	441	426	630

Tabelle 7b.

Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6
Glukose 0,1 %	66	39	12	78	3	- 3
„ 0,2 %	153	78	48	6	5	3
„ 0,3 %	57	36	99	15	102	39
„ 0,4 %	54	27	93	57	57	93
„ 0,5 %	51	3	± 0	± 0	42	± 0
Glykogen	- 6	63	15	-30	18	138
Fruktose	12	54	21	-45	54	63
Hexosediphosphorsäure	48	123	111	-15	15	27

1,2,3,4 = normales Tier

5,6 = kastriertes Tier

Tabelle 8a.

Herzmuskel (Pferd)

mg % Milchsäure.

	1	2	3	4	5	6
direkt	327	420	423	408	576	420
null	330	513	492	426	591	426
Glukose 0,1 %	339	453	477	432	597	459
„ 0,2 %	372	444	453	459	585	462
„ 0,3 %	405	426	459	546	603	420
„ 0,4 %	405	447	483	490	588	453
„ 0,5 %	339	465	420	459	582	450
Glykogen	393	513	465	465	648	444
Fructose	330	534	471	468	582	468
Hexosediphosphorsäure	303	552	531	516	594	453

Tabelle 8b.

Differenz Milchsäure: in mg % gegenüber Nullversuch.

	1	2	3	4	5	6
Glukose 0,1 %	9	-60	-15	6	6	33
„ 0,2 %	42	-69	-39	33	- 6	36
„ 0,3 %	75	-87	-33	120	12	- 6
„ 0,4 %	75	-66	- 9	64	- 3	27
„ 0,5 %	9	-48	-72	33	- 9	24
Glykogen	63	± 0	-27	39	57	18
Fructose	± 0	21	-21	42	- 9	42
Hexosediphosphorsäure	-27	39	39	90	3	27

1 = normales Tier

2,3 = Fohlen

4,5,6 = kastriertes Tier

Das Milchsäurebildungsvermögen der Schweineherzmuskulatur ist nur sehr gering, das gleiche gilt für die Herzmuskulatur von Schaf und Pferd. Die Werte für die aus dem Zucker nachgebildete Milchsäure übersteigen nur hin und wieder 100 mg %. Im Gegensatz zur Herzmuskulatur vom Rind hemmen die Zucker in einer Reihe von Versuchen sogar die Milchsäurenachbildung in diesen Herzmuskelgeweben.

Zusammenfassung.

Es wurde untersucht, wie weit die Skelettmuskulatur und Herzmuskulatur von Rind, Schwein, Schaf, Pferd aus den zugesetzten Kohlenhydraten Glukose, Fruktose, Glykogen und Hexosediphosphorsäure Milchsäure zu bilden vermögen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 übersichtlich zusammengestellt. Weitaus der stärkste Milchsäurebildner beim Skelettmuskel ist die Hexosediphosphorsäure. An zweiter Stelle steht das Glykogen, mit der Einschränkung, daß bei Pferdemuskulatur Glykogenzusatz die Milchsäurebildung hemmt und bei Schaf- und Rindermuskulatur nur in etwa der Hälfte aller Fälle steigert. Die Fruktose ist bei der Schafmuskulatur wirkungslos und nur bei der Rindermuskulatur ein guter Milchsäurebildner. Die Glukose führt bei der Muskulatur von Pferd.

Tabelle 9.

Milchsäurebildungsvermögen: mg %

Organ	Versuchstier	Glykogen	Fruktose	Hexosediphosphat
Skelettmuskel	Rind	152	186	388
	Schwein	345	60	495
	Schaf	208	5	324
	Pferd	80	60	303
	Kaninchen	637	60	530
	Hund	73	212	516
Herzmuskel	Rind	47	147	243
	Schwein	92	23	90
	Schaf	33	26	51
	Pferd	25	12	28
	Hund	64	88	83

Schaf und Rind mit wenigen Ausnahmen zu einer Hemmung der Milchsäurebildung, nur bei der Schweinemuskulatur ist die Glukose ein leidlich guter Milchsäurebildner.

Das Milchsäurebildungsvermögen von Schweine-, Schaf- und Pferdeherzmuskulatur ist nur gering. Das größte Milchsäurebildungs-

vermögen zeigt die Herzmuskulatur vom Rind. Das Glykogen ist hier vollkommen wirkungslos, am stärksten wirksam ist die Hexosediphosphorsäure. Die Glukose führt in der Hälfte aller Versuche zu einer mittelstarken Vermehrung der Milchsäure.

Bei den Versuchen wurde weiterhin gefunden, daß zwischen kastrierten und normalen Tieren und auch zwischen jungen und älteren Tieren in bezug auf das Milchsäurebildungsvermögen kein Unterschied besteht. Bei allen Tieren ist Hexosediphosphat der stärkste Milchsäurebildner. Daraus wäre der Schluß zu ziehen, daß bei der Behandlung von Herzschwäche mit intravenöser Zufuhr von Kohlenhydraten das Candiolin-Natrium allen anderen Kohlenhydraten überlegen ist.

Lebenslauf.

Am 13. August 1909 wurde ich, Erich Zerneck, in Gelsenkirchen geboren. Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich 9 Jahre die Oberrealschule in Bochum und bestand dort meine Reifeprüfung. Ich studierte dann Medizin an den Universitäten Bonn, Berlin, Innsbruck und Münster und bestand am 1. Dezember 1933 mein medizinisches Staatsexamen.

